

A HPV fertőzés patológiája és megelőzése

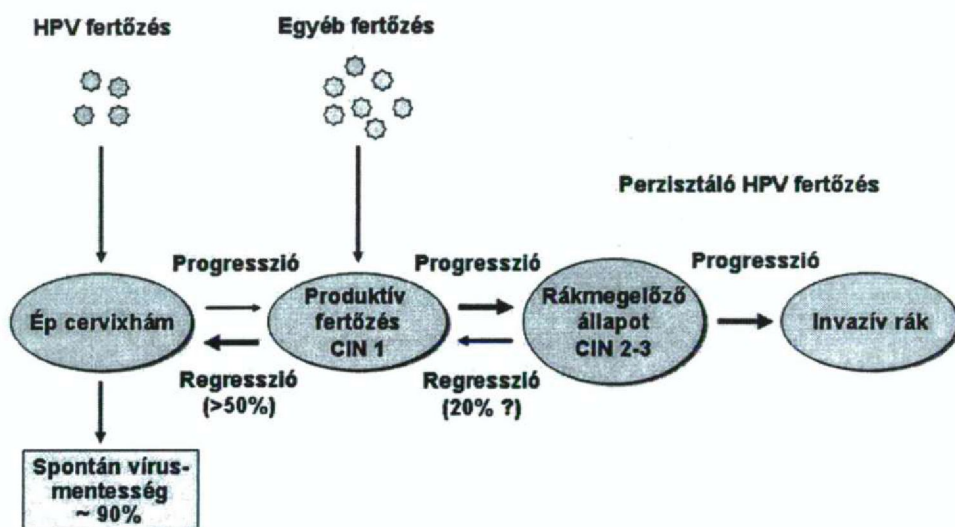
Dr. Szentirmay Zoltán

Országos Onkológiai Intézet

A Humán Papilloma Vírus (HPV) a világon több, mint 12 000 éve meglévő kicsi, mintegy 8000 bázis hosszú, gyűrű alakú DNS-sel rendelkező vírus, amelyet kívülről fehérjeburok borít. A burokfehérjét a vírus két génje (L1 és L2) kódolja. Az L1-re jellemző, hogy sok HPV típusnál nagyon hasonló a szerkezete. A HPV génei két nagy csoportba oszthatók: az. ú.n. korai- és késői génekre. A burokfehérjék késői gének, vagyis a vírus replikáció késői fázisában termelődnek a fertőzött hámsejtekben. A korai gének közül az E6 és E7 gének felelősek a malignus transzformációért, abban az esetben, ha a vírus DNS felszakad (lineárizálódik) és a sejt saját DNS-ébe integrálódik. Ez a folyamat indítja meg a különféle rákmegelőző stádiumokon keresztül az egyes lokalizációkban a laphámrákok kialakulását.

A mai napig a HPV legalább 200 alfaja ismert, ezek közül több mint 100 különféleképpen megbetegítheti az embert, a többiek az emlőszármazékok szemölcsös megbetegedéseit okozzák. Ez embert megbetegítő HPV félések közül számosak csak a bőrön okoznak szemölcsöket, esetleg könnyen gyógyítható bőrrákokat, míg legalább 60 féle vírus azokat a testrészeket fertőzi, amelyeket a többrétegű laphámmal fedett nyálkahártyákat borít. A HPV-féleségeket szokás alacsony, átmeneti és magas rizikójú csoportba sorolni genetikai hasonlóságuk alapján, továbbá a szerint, hogy nagyobb vagy kisebb valószínűséggel okoznak rosszindulatú daganatot. Magas rizikójú vírusok között említhetjük az alábbiakat: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58, 64, 67, 69 és 73. Érdemes kiemelni a HPV 16-ot, amely Magyarországon az összes méhnyakrák több mint 50%-át okozza. Átmeneti rizikójú vírusok a következők: HPV 26, 30, 34, 53, 56, 66, 82. Az alacsony rizikójúak közé soroljuk a HPV 6, 11, 13, 27, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 70, 71, 72, 81, 84, 86, 87, 89, 90 és 91 típusokat.

A HPV fertőzés az összes emberi daganat 6,1%-át okozza. Ezek között kiemelt jelentőségű a méhnyakrák, amelyet minden esetben HPV fertőzés okoz. Magyarországon a méhnyakrák az emlőrák, a tüdőrák, a vastagbélrák után a nők negyedik leggyakoribb rosszindulatú daganata, amely a HPV fertőzést követő 10–15 év múlva alakul ki nem hirtelen, hanem fokozatosan súlyosbodó rákmegelőző állapotokon (CIN 1-2-3) keresztül. Ezeket a nőgyógyászati vizsgálat során kolposzkóppal és a levett citológiai mintából fel lehet ismerni és egy kis műtéttel (konizáció) meg lehet gyógyítani. Ezzel a méhnyakrák kialakulása megelőzhető.



1. ábra. A méhnyakrák kialakulásának fejlődésmenete

A hüvely és szeméremtest rákok döntő többsége szintén HPV eredetű és ugyanúgy rákmegelőző állapot stádiumokon keresztül fokozatosan alakulnak ki, mint a méhnyakrák.

A HPV elsősorban nemi közösiség útján terjed, a partnerek egymást fertőzik meg, de manuális-genitális és orális-genitális átvitel is ismert. A HPV fertőzésnek klinikai tünetei nincsenek, a legtöbb érintett nem is tud a fertőzéséről. A fertőzés kockázata nagyobb fiatal életkorban, nagyobb számú szexuális partner vagy analis szex esetén. Növeli a kockázatot a dohányzás és a partner bizonyos tulajdonsága, pl. a promiscuitás. További bizonyított kockázati tényező a tartósan, rendszerint többszöri szülés után fennálló elhanyagolt méhszájseb, az orális fogamzásgátlás és az immunhiányos betegség (HIV fertőzés). Lehetséges kockázati tényezők még a

szexuális úton terjedő egyéb fertőző betegségek, a táplálkozás és a hormon egyensúly zavarai, valamint a genetikai hajlam. Nagy daganatos kockázatot jelent a perzisztáló HPV fertőzés is.

A HPV fertőzés hosszabb-rövidebb ideig, adott esetben akár több évig is rejtve marad a fertőzés helyének megfelelően a nyálkahártya sejtekben. A fertőzés egyszer csak ismeretlen okból ún. produktív fázisba megy át, vagyis a HPV úgy programozza át a megfertőzött sejteket, hogy azok új vírusokat állítsanak elő, miközben saját feladatukat hibásan végzik, végül elpusztulnak és a megtermelt nagyszámú új vírus kiáramlik a környezetbe. Ilyenkor lehet a fertőzést továbbadni, de ebben a stádiumban a HPV daganatkeltő hatásával nem kell számolni. Ez a folyamat tünetmentesen, észrevétlenül zajlik, ha a méhszájon vagy a hüvelyben fordul elő és egybe esik például a szüléssel, akkor az újszülött kisfiúk vagy kislányok is megfertőződhetnek. A statisztikai adatok azt mutatják, hogy a HPV az újszülöttek több mint 40%-ában a szájnyálkahártyában megtalálható és a fertőzés egy negyede hosszú ideig fennmarad. Az ilyen fertőzés hatására alakulhat ki csecsemőkben és kisgyermekekben a kiújuló gége papillomatózis.

Fentebb már említettük, hogy a fertőzött szövetben valódi rákmegelőző állapot és rosszindulatú elfajulás csak akkor következik be, ha az eredetileg gyűrű alakú vírus DNS felszakad és így be tud épülni a sejt saját DNS-ébe és kikapcsolja annak fő védekező (tumor szupresszor) mechanizmusait.

Szerencsére nem minden fertőzött egyén jelölt a rosszindulatú daganat kialakulására. Becsült adatok szerint pl. Magyarországon a nők kb. 25%-a HPV-vel fertőzött, ezek közül azonban évente átlagosan csak 1100 nő betegszik meg méhnyakrákban. A férfiak fertőzöttségi arányáról nincsenek megbízható adatok. Mindez azt jelenti, hogy az összes fertőzés legalább 90%-a magától megszűnik, de azt előre megmondani nem tudjuk, hogy melyik fertőzés szűnik meg és melyik nem. A tartós és daganatos betegséget okozó fertőzés fennmaradása a vírus típusától, a szervezet immunstatusától, genetikai hajlamosító tényezőktől, egyéb fent említett kockázati tényezőktől, esetleges többszörös vírusfertőzéstől, valamint a fertőzés fennállásának időtartamától függ.

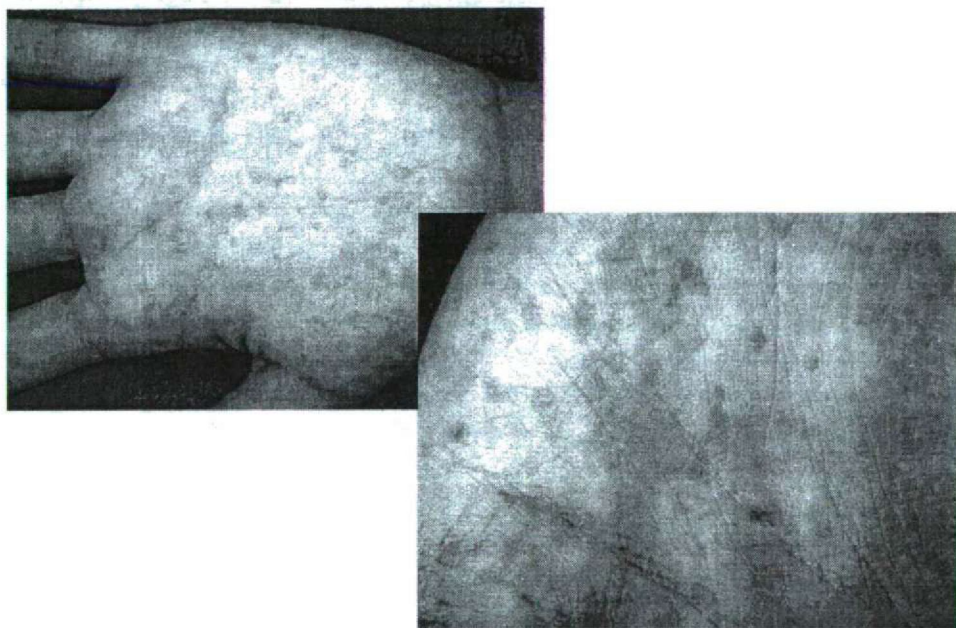
HPV fertőzés gyermekkorban

A HPV-vel összefüggő gyermekkori-fiatalkori daganatok a következők: 1. Különféle szemölcsök a bőrön, 2. epidermodysplasia verruciformis (EV), 3. szájüreg: focalis epithelialis hyperplasia (FEH) és laphám

papilloma, 4. juvenilis laryngealis papillomatosis, 5. anogenitalis condyloma accuminatum.

A bőrön lévő szemölcsök a legjobban jellemzett HPV-vel összefüggő elváltozások a gyermekkorban. Ezek ritkák 5 éves kor alatt, és 20 éves kor fölött, leggyakrabban 10–14 éves kor között fordulnak elő. A szemölcsök jellegzetes szövettani képet mutatnak, és specifikus cutan típusú HPV törzsek okozzák. Egyszerűen kezelhető szalicilsavas készítményekkel.

Az *epidermodysplasia verruciformis* (EV) kórképét Lewandowsky és Lutz 1922-ben írták le. Familiáris és sporadikus megjelenési formái ismertek, és nagyon gyakran bőrrákba mennek át. A familiáris forma autosomalis recessiv genodermatosis, amelyet a 17q25 kromoszóma régióban lévő EVER1 vagy EVER2 gének mutációi okozzák. A géntermék endoplasmaticus reticulum membrán fehérje. Jellemző a testszerte, gyakran a végtagokon megjelenő, kissé kiemelkedő vöröses plakkok jelenléte, amelyeknek jellegzetes szövettani képe van.



2. ábra. Epidermodysplasia verruciformis

Az EV kifejezetten fogékonnyá teszi a beteget specifikus HPV fertőzésre. Legalább 15 féle HPV (gyakran HPV5) mutatható ki az elváltozásokban. A sporadikus forma immunhiányos állapottal (HIV) függ össze.

A gyermekkori szájüregi HPV fertőzéseket mostanáig szisztematikusan nem tanulmányozták, így nincsenek megfelelő adatok arra, hogy mi a fertőzés prevalenciája. HPV DNS 4 hónapos kortól 12 éves korig a gyermekek ép szájnyálkahártyájában nagyon gyakran kimutatható. A leggyakrabban előforduló típusok a HPV 6, 11 és 16. Legújabban Rintala és munkatársai (2005) a Finnish HPV Family Study keretében vizsgálták a fertőzés kialakulását, és azt találták, hogy az újszülöttek a fertőzést a HPV pozitív anyáktól kapták. Szülés után több mint 40%-ban tudtak HPV DNS-t kimutatni az ép szájnyálkahártyában, később a fertőzés nagyrészt spontán megszűnt, de 10%-os gyakorisággal találtak perzisztáló HPV fertőzést, ami már elváltozásokat okozott.

Az összes szájüregi elváltozás 7–8%-a soliter papilloma. Ezek eltávolítás után véglegesen meggyógyulnak. A *focalis epithelialis hyperplasia* (FEH) gyakran HPV 13 vagy HPV 32 fertőzéssel függ össze. A vírusok gyakorlatilag mindig nagy kópiaszámban fordulnak elő az elváltozásban. Klinikailag a FEH többszörös puha, lapos, kerek, enyhén előemelkedő nodulusok formájában jelentkezik. Klinikai tünetek nincsenek, a folyamat néhány évig is fennállhat, majd spontán regresszió következik, de ezt követően többször is kiújulhat. Familiáris előfordulás gyakori, újabban a HLA-DR4 elváltozásait írták le.

A *juvenilis laryngealis papillomatosis* csecsemő, gyermek- és fiatal felnőtt korban fordulnak elő és HPV (többnyire HPV 6) fertőzés következtében alakulnak ki, eltávolítás után többször is kiújulnak és jelentős fokban végzetes kimenetelűek. A recidiva gyakorisága az életkorral függ össze. Életkor szerint megkülönböztetünk 5 éves kor alatt előforduló ún. juvenilis formát, továbbá 20–40 év között jelentkező felnőttkori formát.

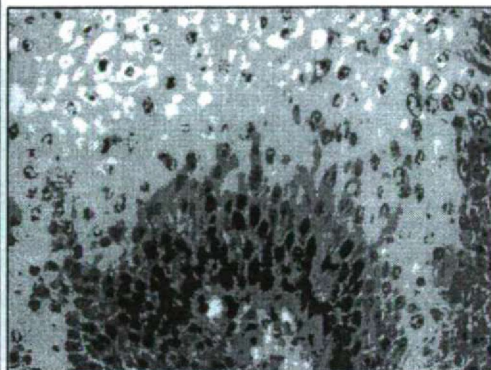
A felnőttkori forma biológiai viselkedése a soliter papillomáétól eltérő. 23 beteg adatai alapján maximum likelihood becsléssel megállapítottuk, hogy a recidiva gyakorisága csak a beteg életkorától függ, ez azt jelenti, hogy egy 25 éves beteg papillomája 1 év múlva, egy 50 éves beteg papillomája várhatóan 2 év múlva fog kiújulni. A folyamat valódi carcinomává alakulhat át.

A végbélnyílás vagy húgycsőnyílás körül kialakuló szemölcsök (*condylomák*) relatíve gyakoriak, HPV eredetűek, sokszor a HPV 6–11 és 16 típus a kiváltó ok. A condyloma acuminatum az egyik leggyakoribb szexuális úton terjedő betegség. A condylomák kb. 20%-ában dysplasia fordul elő, és a recidivák gyakorisága 30–35%. Az elváltozások többszörös kiújulás után 10–15%-ban rákosan elfajulhatnak.



3. ábra.

15 éves kislány HPV 6 + JLP



Hogyan védekezzünk a HPV fertőzés ellen?

Hatékony beavatkozási lehetőség a méhnyakrák szűrés, illetve a rák-megelőző és rákos állapot kezelése. A kondom használata csökkenti, de nem előzi meg a fertőzést. A fertőzés megelőzésének leghatékonyabb módja a HPV elleni védőoltás. A ma Magyarországon forgalomban lévő Humán papillomavírus vakcina a HPV 6, 11, 16 és 18-as típusai által okozott rákmegelőző állapotok és carcinomák megelőzésére szolgál. Az oltóanyag a felsorolt vírusok egyik burokfehérjéjét tartalmazza, ami ellen a szervezet nagymennyiségű ellenanyagot termel. Az ellenanyag szint hosszú ideig (várhatóan 15–20 évig) egyenletesen magas és ez biztosítja a tartós védettséget. A legújabb vizsgálatok kimutatták, hogy nem csak az említett négyféle vírus ellen, hanem a HPV 35 és 45 ellen is – bár kisebb mértékben – kialakul védettség. A jelenleg érvényben lévő javallatok szerint a 16–26 éves nők és 9–15 éves fiúk és lányok kaphatják. Előzetes HPV tesztet nem szükséges végezni. Biztonsági és hatásossági vizsgálatok hiányában 9 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem ajánlott. A vakcinát izomba adott injekció formájában kell beadni. A teljes védettséghez 3 oltás szükséges a 0, 2. és 6. hónapban. Ennél kevesebb oltás is emeli az ellenanyag szintet. A hormonális fogamzásgátlók nem befolyásolják az immunválaszt. Az eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy a terhességet követő több mint 30 nappal beadott vakcina nem káros az

anyára és a magzatra, de az adatok még nem elegendőek ahhoz, hogy a vakcina terhesség alatt is javasolt legyen. Az oltást tehát a terhesség végéig el kell halasztani. Az oltóanyag beadható szoptató nőknek. Megjegyezzük, hogy a védőoltás indikációjának kiterjesztéséhez szükséges vizsgálatok már folyamatban vannak.

Az oltóanyag *megelőzi* a HPV 6, 11, 16 és 18-as típusai által okozott méhnyak súlyosfokú rákmegelőző állapotok és méhnyakrák, továbbá a hüvely és szeméremtest, végül a külső genitális szemölcsök (condylomák) kialakulását. Jelenleg nem bizonyított de remélhető, hogy az egyéb lokalizációjú, a fenti típusú HPV-féleségek által kiváltott elváltozások is megelőzhetőek. A védelem hatásosságát férfiak esetében nem értékelték.

A vakcina terápiás hatását nem mutatták ki, ezért a fent felsorolt elváltozások kezelésére nem javasolt.

Irodalom

1. Trottier H, Mahmud S, Costa M C, Sobrinho J P, Duarte-Franco E, Rohan T E, Ferenczy A, Villa L L, Franco E L: Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 15:1274-1280, 2006
2. Syrjanen S: HPV infections in children. *Papillomavirus rep.*, 14:93-110, 2003
3. Rintala M A M, Grénman S E, Jarvenkyla M E, Syrjanen K J, Syrjanen S M: High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNS in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the finnish HPV family study. *Clinical Infect. Dis.*, 41:1728-1733, 2005
4. Orth G: Human papillomaviruses and the skin: more to be learned. *J. Invest. Dermatol.*, 123:XI-XIII, 2004
5. Ramoz N, Rueda L-A, Bouadjar B, Montoya L-S, Orth G, Favre M: Mutations in two adjacent novel genes are associates with epidermodysplasia verruciformis. *Nature Genet.*, 32:1-3, 2002
6. Feng Q, Kiviat N B: New and surprising insights into pathogenesis of multicentric squamous cancers in the female lower genital tract. *J. Natl. Cancer Inst.*, 97:1798-1799, 2005
7. Franco E L, Bosch F X, Cuzick J, Schiller J T, Garnett G P, Meheus A, Wright T C: Knowledge gaps and priorities for research on prevention of HPV infection and cervical cancer. *Vaccine*, 24S3:S3/242-S3/249, 2006